

## JP11228515

Publication Title:

PRODUCTION OF 4,5-DISUBSTITUTED ANTHRANILAMIDE

Abstract:

Abstract of JP11228515

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To efficiently obtain a high-purity disubstituted anthranilamide useful as a synthetic raw material for medicines/agrochemicals in a high yield by reacting a specific disubstituted nitrobenzonitrile with hydrogen in the presence of a palladium catalyst. **SOLUTION:** A 4,5-disubstituted-2-nitrobenzonitrile of formula I [R<1> and R<2> are each H, a (substituted) 1-8C alkyl, a 2-8C alkenyl, a 6-20C aryl or a 2-20C acyl ; R<1> and R<2> are bonded to form a ring] such as 4,5-dimethoxy-2-nitrobenzonitrile is reacted with hydrogen in the presence of a palladium catalyst under 0-20 kg/cm<2> .G at 10-100 deg.C to give a 4,5-disubstituted anthranilamide of formula II such as 4,5-dimethoxyanthranilamide or the like. Preferably water is present in the reaction system. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

-----  
Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-228515

(43) 公開日 平成11年(1999) 8 月24日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
C 0 7 C 237/44		C 0 7 C 237/44	
B 0 1 J 27/185		B 0 1 J 27/185	X
C 0 7 C 231/06		C 0 7 C 231/06	
C 0 7 D 317/62		C 0 7 D 317/62	
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0
審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全 5 頁)			

(21) 出願番号	特願平10-31627	(71) 出願人	000000206 宇部興産株式会社 山口県宇部市西本町1丁目12番32号
(22) 出願日	平成10年(1998) 2 月13日	(72) 発明者	原田 勝正 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部 興産株式会社宇部研究所内
		(72) 発明者	白井 昌志 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部 興産株式会社宇部研究所内
		(72) 発明者	古谷 敏男 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部 興産株式会社宇部研究所内

(54) 【発明の名称】 4, 5-ジ置換アントラニルアミドの製造法

(57) 【要約】

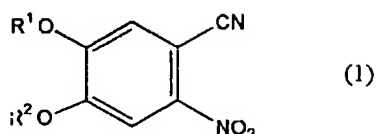
【課題】 本発明は、4,5-ジ置換-2-ニトロベンゾニトリルから4,5-ジ置換アントラニルアミドを高収率且つ高選択的に製造することが出来る、工業的に好適な4,5-ジ置換アントラニルアミドの製造法を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明の課題は、4,5-ジ置換-2-ニトロベンゾニトリルを、パラジウム触媒の存在下、水素と接触させることを特徴とする4,5-ジ置換アントラニルアミドの製造法によって解決される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】一般式(1)

## 【化1】



(式中、R¹及びR²は、同一或いは異なっていても良く、

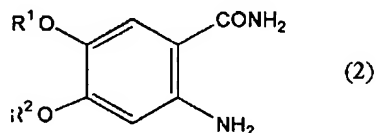
ⓐ 水素原子

ⓑ 非置換の、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数6～20のアリール基又は炭素数2～20のアシル基

ⓒ ハロゲン原子、炭素原子を介して出来る置換基、酸素原子を介して出来る置換基、硫黄原子を介して出来る置換基の中から選ばれる少なくとも一つによって置換された、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数6～20のアリール基又は炭素数2～20のアシル基

のいずれかを示す。また、R¹とR²は連結して環を形成していても良い。)で示される4,5-ジ置換-2-ニトロベンゾニトリルを、パラジウム触媒の存在下、水素と反応させることを特徴とする、一般式(2)

## 【化2】



(式中、R¹及びR²は、同一或いは異なっていても良く、

ⓐ 水素原子

ⓑ 非置換の、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数6～20のアリール基又は炭素数2～20のアシル基

ⓒ ハロゲン原子、炭素原子を介して出来る置換基、酸素原子を介して出来る置換基、硫黄原子を介して出来る置換基の中から選ばれる少なくとも一つによって置換された、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数6～20のアリール基又は炭素数2～20のアシル基

のいずれかを示す。また、R¹とR²は連結して環を形成していても良い。)で示される4,5-ジ置換アントラニルアミドの製造法。

【請求項2】反応系中に水を存在させることを特徴とする請求項1記載の4,5-ジ置換アントラニルアミドの製造法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、4,5-ジ置換-2-ニトロベンゾニトリルから4,5-ジ置換アントラニルアミドを高収率且つ高選択的に製造する方法に関する。4,5-ジ置換アントラニルアミドは、医薬・農薬の合成原料として有用な化合物である。

## 【0002】

【従来の技術】従来、ニトロベンゾニトリル類から一段の反応でアントラニルアミド類を合成する方法は既知られている。Tetrahedron Lett., 1997, 3943及びTetrahedron Lett., 1994, 7867には、パン酵母を用いた方法が記載されているが、目的物の収率・選択率が共に低いため、工業的には生産性が悪く不利である。J. Org. Chem., 49, 1434 (1984)には、ジヒドロリボアミド及び鉄触媒を用いた反応が記載されているが、目的物の収率・選択率が高いものの、反応の結果、多量のリボアミドが副生してしまいその除去が困難であるという問題がある。J. Chem. Soc., 1959, 2396では、ヒドラジンをを用いた反応が記載されているが、目的物が収率良く得られているものの、毒性が高いヒドラジンを使用しなければならないため、大量生産には適していない。また、Ber. Chem., 98, 2556 (1965)には、白金、パラジウム又はラネーニッケルを用いて水素と接触させる方法が記載されているが、目的物の選択率が不十分であるという問題がある。更に、これらいずれの公知文献にも本発明の4,5-ジ置換-2-ニトロベンゾニトリルからの4,5-ジ置換アントラニルアミド合成に適用された例は全く記載されていない。

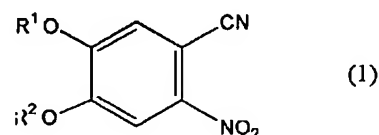
## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、即ち、4,5-ジ置換-2-ニトロベンゾニトリルから4,5-ジ置換アントラニルアミドを高収率且つ高選択的に製造することが出来る、工業的に好適な4,5-ジ置換アントラニルアミドの製造法を提供するものである。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明の目的は、一般式(1)

## 【化3】



(式中、R¹及びR²は、同一或いは異なっていても良く、

ⓐ 水素原子

ⓑ 非置換の、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数6～20のアリール基又は炭素数2～20のアシル基

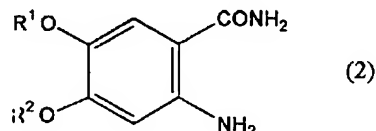
ⓒ ハロゲン原子、炭素原子を介して出来る置換基、酸素原子を介して出来る置換基、硫黄原子を介して出来る置換基の中から選ばれる少なくとも一つによって置換され

た、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数6～20のアリール基又は炭素数2～20のアシル基

のいずれかを示す。また、 $R^1$ と $R^2$ は連結して環を形成していても良い。)で示される4,5-ジ置換-2-ニトロベンゾニトリルを、パラジウム触媒の存在下、水素と反応させることを特徴とする、一般式(2)

【0005】

【化4】



(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一或いは異なっているとしても良く、

ⓐ 水素原子

ⓑ 非置換の、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数6～20のアリール基又は炭素数2～20のアシル基

ⓒ ハロゲン原子、炭素原子を介して出来る置換基、酸素原子を介して出来る置換基、硫黄原子を介して出来る置換基の中から選ばれる少なくとも一つによって置換された、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数6～20のアリール基又は炭素数2～20のアシル基

のいずれかを示す。また、 $R^1$ と $R^2$ は連結して環を形成していても良い。)で示される4,5-ジ置換アントラニルアミドの製造法によって解決される。

【0006】

【発明の実施の形態】本発明において使用される原料4,5-ジ置換-2-ニトロベンゾニトリルは、前記の一般式

(1)で示される。その一般式(1)において、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一或いは異なっているとしても良く、

ⓐ 水素原子

ⓑ 非置換の、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数6～20のアリール基又は炭素数2～20のアシル基

ⓒ ハロゲン原子、炭素原子を介して出来る置換基、酸素原子を介して出来る置換基、硫黄原子を介して出来る置換基の中から選ばれる少なくとも一つによって置換された、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数6～20のアリール基又は炭素数2～20のアシル基

のいずれかを示す。また、 $R^1$ と $R^2$ は連結して環を形成していても良い。

【0007】炭素数1～8のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル

基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

【0008】炭素数2～8のアルケニル基としては、例えば、ビニル基、アリル基、*i*-プロペニル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基等が挙げられる。

【0009】炭素数6～20のアリール基としては、例えば、フェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等が挙げられる。

【0010】炭素数2～20のアシル基としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、シクロヘキシルカルボニル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基等が挙げられる。

【0011】前記の炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数6～20のアリール基又は炭素数2～20のアシル基は、置換基を有していても良い。その置換基としては、ハロゲン原子、炭素原子を介して出来る置換基、酸素原子を介して出来る置換基、硫黄原子を介して出来る置換基の中から選ばれる少なくとも一つが挙げられる。

【0012】前記ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

【0013】前記炭素原子を介して出来る置換基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等のアルキル基；ビニル基、アリル基、*i*-プロペニル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基等のアルケニル基；フェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等のアリール基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、シクロヘキシルカルボニル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基等のアシル基(アセタール化されていても良い)；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；フェノキシカルボニル基等のアリールオキシカルボニル基が挙げられる。

【0014】前記酸素原子を介して出来る置換基としては、ヒドロキシ基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*s*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、ベンジルオキシ基等のアルコキシ基；フェノキシ基、*p*-トルイルオキシ基、2-ナフチルオキシ基等のアリールオキシ基が挙げられる。

【0015】前記硫黄原子を介して出来る置換基としては、メルカプト基；チオメトキシ基、チオエトキシ基、チオプロポキシ基等のチオアルコキシ基；チオフェノキ

シ基、チオ-p-トルイルオキシ基、チオ-2-ナフチルオキシ基等のチオアリールオキシ基が挙げられる。

【0016】本発明において使用される4,5-ジ置換-2-ニトロベンゾニトリルとしては、例えば、4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾニトリル、4,5-ジエトキシ-2-ニトロベンゾニトリル、5-エトキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンゾニトリル、4,5-メチレンジオキシ-2-ニトロベンゾニトリル、4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロベンゾニトリル等が挙げられる。これらの4,5-ジ置換-2-ニトロベンゾニトリルは、European Journal of Pharmacology, 19, 123(1986)に準じて、相当するベンゾニトリルから合成出来る。

【0017】本発明において使用されるパラジウム触媒としては、パラジウム金属又はその化合物、例えば、塩化パラジウム、酢酸パラジウム、硝酸パラジウム、硫酸パラジウム、トリフルオロメタンスルホン酸パラジウム等のパラジウムの有機酸塩或いは無機酸塩；ビス(アセチルアセトナト)パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム等のパラジウム錯体等が挙げられる。その中でも、活性炭、シリカ、 $\alpha$ -、 $\beta$ -又は $\gamma$ -アルミナ、A型、X型又はY型ゼオライト、ZSM-5、モルデナイト、エリオナイト、硫酸バリウム、炭酸カルシウム等の担体にパラジウム金属又はその化合物が担持されたパラジウム固体触媒が好ましく、特に、硫酸バリウム、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属塩担体にパラジウム金属又はその化合物が担持されたパラジウム固体触媒が好ましい。パラジウム金属又はその化合物の担体への担持量は、パラジウム原子として、好ましくは0.1~50重量%、更に好ましくは0.1~10重量%である。

【0018】前記パラジウム触媒の使用量は、原料4,5-ジ置換-2-ニトロベンゾニトリル1モルに対して、好ましくは1/10000~1/50モル、更に好ましくは1/10000~1/10モルである。これらのパラジウム触媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0019】本発明の反応は、水、アンモニア水又は水溶性有機物の溶媒中で行われることが好ましい。使用される水溶性有機物としては、例えば、アルコール、ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾリジノン等が挙げられる。これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。前記アルコールとしては、炭素数1~4の水溶性アルコール、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、t-ブタノール等が好適に用いられる。本発明の反応における溶媒の使用量は、原料4,5-ジ置換-2-ニトロベンゾニトリル1gに対して、好ましくは1~100ml、更に好ましくは1~50mlである。

【0020】本発明においては反応系内に水を存在させることが好ましい。使用する水の量は、原料4,5-ジ置換-2-ニトロベンゾニトリル1gに対して、好ましくは1~10

0ml、更に好ましくは1~50mlである。水溶性有機物を溶媒に用いる場合には、水は前記溶媒よりも過剰に用いるのが望ましい。水又はアンモニア水を溶媒に用いる時は、特に用いる必要はない。

【0021】本発明における反応圧力(水素圧)は、好ましくは0~100kg/cm<sup>2</sup>・G、更に好ましくは0~20kg/cm<sup>2</sup>・Gである。反応温度は、好ましくは10~200℃、更に好ましくは10~100℃である。

【0022】本発明の反応によって生成した4,5-ジ置換アントラニルアミドは、再結晶等の一般的な方法によって分離精製される。

【0023】

【実施例】次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0024】実施例1

内容積300mlのガラス製オートクレーブに、4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾニトリル10g(48.0mmol)、水50ml、5%Pd/BaSO<sub>4</sub> 1.02g(パラジウム原子として0.48mmol)を入れた。容器を密閉した後、容器内を窒素、次いで水素で置換した。室温下、水素で5kg/cm<sup>2</sup>・Gまで加圧した後、50℃まで昇温した。引き続き、同圧力、同温度下で5時間攪拌した後、反応液を濾過して触媒を除いた。得られた濾液をHPLC(高速液体クロマトグラフィー)で分析した結果、4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾニトリルの転化率は100%で、4,5-ジメトキシアントラニルアミドの選択率は97%であった。

【0025】参考例1

4,5-ジエトキシ-2-ニトロベンゾニトリルの合成  
European Journal of Pharmacology, 19, 123(1986)に準じて、相当するベンゾニトリルから合成した。物性値は、<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)；1.532ppm(6H, t, J=6.83Hz), 4.213ppm(2H, q, J=6.83Hz), 4.235ppm(2H, q, J=6.83Hz), 7.175ppm(1H, s), 7.767ppm(1H, s)；MS(M<sup>+</sup>)；236；元素分析値；H:5.10%, C:56.35%, N:11.50%であった。

【0026】参考例2

5-エトキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンゾニトリルの合成  
参考例1と同様に相当するベンゾニトリルから合成した。物性値は、<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)；1.543ppm(3H, t, J=6.84Hz), 4.023ppm(3H, s), 4.220ppm(2H, q, J=6.84Hz), 7.184ppm(1H, s), 7.792ppm(1H, s)；MS(M<sup>+</sup>)；222；元素分析値；H:4.52%, C:53.97%, N:12.60%であった。

【0027】参考例3

4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロベンゾニトリルの合成  
参考例1と同様に相当するベンゾニトリルから合成した。物性値は、<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)；3.453ppm(6H, s), 3.819ppm(2H, t, J=4.40Hz), 3.826ppm(2H, t, J=4.40Hz), 4.287ppm(2H, t, J=4.40Hz), 4.306ppm(2H, t, J=4.40Hz), 7.279ppm(1H, s), 7.857ppm(1H, s)；MS(M<sup>+</sup>)；296；元素分析

値; H:5.43%, C:52.67%, N:9.45%であった。

# 【0028】実施例2～11

原料、触媒、溶媒又は反応時間を表1のように変えた以外は、実施例1記載と同様の操作を行った。結果を表1に示す。また、原料の化合物2、3及び5から得られた目的化合物の物性値を以下に示す。

4,5-ジエトキシアントラニルアミド(原料:化合物2)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); 1.381ppm(3H, t, J=6.83Hz), 1.456ppm(3H, t, J=6.84Hz), 3.991ppm(2H, q, J=6.83Hz), 4.055ppm(2H, q, J=6.84Hz), 5.568ppm(4H, brs), 6.162ppm(1H, s), 6.911ppm(1H, s); MS(M<sup>+</sup>); 224: 元素分析値; H:7.32%, C:58.54%, N:12.42%

5-エトキシ-4-メトキシアントラニルアミド(原料:化合物3)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); 1.403ppm(3H, t, J=6.83Hz), 3.846ppm(3H, s), 3.996ppm(2H, q, J=6.83Hz), 5.574ppm(4H, brs), 6.176ppm(1H, s), 6.899ppm(1H, s); MS(M<sup>+</sup>); 210: 元素分析値; H:6.68%, C:56.88%, N:13.38%

4,5-ビス(2-エトキシメトキシ)アントラニルアミド(原料:化合物5)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); 3.437ppm(3H, s), 3.439ppm(3H, s), 3.690ppm(2H, t, J=4.40Hz), 3.770ppm(2H, t, J=4.40Hz), 4.078ppm(2H, t, J=4.40Hz), 4.121ppm(2H, t, J=4.40Hz), 5.633ppm(4H, brs), 6.175ppm(1H, s), 7.029ppm(1H, s); MS(M<sup>+</sup>); 284: 元素分析値; H:7.02%, C:54.53%, N:9.80%

# 【0029】

## 【表1】

実施例	原料 (g, mmol)	触媒 (g, mmol)	溶媒 (ml)	反応時間 (h)	2-ニトロベンゾニトリル 転化率(%)	アントラニルアミド 選択率(%)
1	化合物1 (10, 48.0)	5%Pd/BaSO <sub>4</sub> (1.02, 0.48)	H <sub>2</sub> O (50)	5	100	97
2	化合物1 (10, 48.0)	5%Pd/CaCO <sub>3</sub> (1.02, 0.48)	H <sub>2</sub> O (50)	8	100	96
3	化合物1 (10, 48.0)	5%Pd/C(weil) (1.02, 0.48)	H <sub>2</sub> O (50)	3.5	100	88
4	化合物1 (10, 48.0)	5%Pd/Alumina (1.02, 0.48)	H <sub>2</sub> O (50)	3	100	92
5	化合物1 (10, 48.0)	5%Pd/BaSO <sub>4</sub> (1.02, 0.48)	H <sub>2</sub> O+MeOH (25+25)	5.5	100	96
6	化合物2 (10, 42.3)	5%Pd/BaSO <sub>4</sub> (0.90, 0.42)	H <sub>2</sub> O (50)	6.5	96	93
7	化合物2 (10, 42.3)	5%Pd/BaSO <sub>4</sub> (0.90, 0.42)	H <sub>2</sub> O+MeOH (25+25)	4	99	92
8	化合物3 (10, 45.0)	5%Pd/BaSO <sub>4</sub> (0.96, 0.45)	H <sub>2</sub> O+MeOH (25+25)	6	99	93
9	化合物4 (10, 52.0)	5%Pd/BaSO <sub>4</sub> (1.11, 0.52)	H <sub>2</sub> O (50)	24	96	95
10	化合物4 (10, 52.0)	5%Pd/BaSO <sub>4</sub> (1.11, 0.52)	H <sub>2</sub> O+MeOH (25+25)	4	100	82
11	化合物5 (10, 33.8)	5%Pd/BaSO <sub>4</sub> (0.72, 0.34)	H <sub>2</sub> O (50)	3	100	89

化合物1: 4,5-ジエトキシ-2-ニトロベンゾニトリル

化合物2: 4,5-ジエトキシ-2-ニトロベンゾニトリル

化合物3: 5-エトキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンゾニトリル

化合物4: 4,6-メチレンジオキシ-2-ニトロベンゾニトリル

化合物5: 4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロベンゾニトリル

# 【0030】

【発明の効果】本発明により、4,5-ジ置換-2-ニトロベンゾニトリルから4,5-ジ置換アントラニルアミドを高収

率且つ高選択的に製造することが出来る、工業的に好適な4,5-ジ置換アントラニルアミドの製造法を提供することが出来る。